

- 2021, 14: 1-11.
- [41] DIVER S, KHALFAOUI L, EMSON C, et al. Effect of tezepelumab on airway inflammatory cells, remodelling, and hyperresponsiveness in patients with moderate-to-severe uncontrolled asthma (CASCADE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial [J]. *Lancet respiratory medicine*, 2021, 9(11): 1299-1312.
- [42] MENZIES-GOW A, CORREN J, BOURDIN A, et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma [J]. *New England journal of medicine*, 2021, 384(19): 1800-1809.
- [43] 邓云天, 李雪梅. 儿童难治性哮喘生物靶向治疗研究进展 [J]. *儿科药理学杂志*, 2022, 28(2): 56-60.
- [44] HIRAI H, TANAKA K, YOSHIE O, et al. Prostaglandin D2 selectively induces chemotaxis in T helper type 2 cells, eosinophils, and basophils via seven-transmembrane receptor CRTH2 [J]. *Journal of experimental medicine*, 2001, 193(2): 255-261.
- [45] KRUG N, HOHLFELD J M, KIRSTEN A M, et al. Allergen-induced asthmatic responses modified by a GATA3-specific DNase [J]. *New England journal of medicine*, 2015, 372(21): 1987-1995.
- [46] GAUVREAU G M, FITZGERALD J M, BOULET L P, et al. The effects of a CCR3 inhibitor, AXP1275, on allergen-induced airway responses in adults with mild-to-moderate atopic asthma [J]. *Clinical and experimental allergy*, 2018, 48(4): 445-451.
- [47] KERR S C, GONZALEZ J R, SCHANIN J, et al. An anti-siglec-8 antibody depletes sputum eosinophils from asthmatic subjects and inhibits lung mast cells [J]. *Clinical and experimental allergy*, 2020, 50(8): 904-914.
- [48] WECHSLER M E, RUDDY M K, PAVORD I D, et al. Efficacy and safety of itepekimab in patients with moderate-to-severe asthma [J]. *New England journal of medicine*, 2021, 385(18): 1656-1668.
- [49] KELSEN S G, AGACHE I O, SOONG W, et al. Astegolimumab (anti-ST2) efficacy and safety in adults with severe asthma: a randomized clinical trial [J]. *Journal of allergy and clinical immunology*, 2021, 148(3): 790-798.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2023-04-14 修回日期:2023-04-24)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.07.017

• 综述 •

儿童功能性腹痛的研究进展

付锦锦^{1,2}, 王君³, 段宇航², 李惠芳² (1. 青岛妇女儿童医院, 山东青岛 266034; 2. 北京中医药大学, 中日友好临床医学院, 北京 100029; 3. 中日友好医院, 北京 100029)

[中图分类号] R720.5

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2023)07-0063-04

Progress of Functional Abdominal Pain in Children

Fu Jinjin^{1,2}, Wang Jun³, Duan Yuhang², Li Huifang² (1. *Qingdao Women and Children's Hospital, Shandong Qingdao 266034, China*; 2. *Beijing University of Chinese Medicine, China-Japan Friendship Clinical Medical College, Beijing 100029, China*; 3. *China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China*)

功能性腹痛 (functional abdominal pain, FAP) 即罗马诊断标准里的非特异性功能性腹痛 (FAP-NOS), 独立于肠易激综合征 (IBS)、功能性消化不良 (FD)、腹型偏头痛 (AM) 等其他腹痛相关的功能性胃肠病, 是临床儿科常见病之一, 表现为反复发作, 没有明显器质性改变的腹痛^[1-2]。FAP 对患儿学习、生活及其父母的工作都造成了严重不良影响, 且占用了大量医疗资源, 消耗了巨大的医疗成本。此外, FAP 病理生理机制尚不完全明确, 科学系统的治疗体系尚未建立。既往研究大多将功能性腹痛和肠易激综合征、功能性消化不良、腹型偏头痛作为腹痛相关的功能性胃肠病 (AP-FGIDs) 一并阐述^[1], 本文单独就儿童功能性腹痛的概念诊断、流行病学、病理生理机制及

治疗的最新研究进展作一综述。

1 概念及诊断

1958 年, John Apley 第一次将没有明显器质性改变的儿童慢性腹痛定义为“复发性腹痛”, 即 3 个月内至少发生 3 次腹痛, 且疼痛程度严重影响患儿日常活动^[1]。1989 年罗马标准引入, 为成人慢性腹痛提供了一个新诊断分类体系。罗马 II、罗马 III 标准分别于 1999 年、2006 年出台, 对临床医师和研究人员定义该临床诊断具有十分重要的意义, 促进了这一领域的儿科研究, 但存在一些如缺少诊断实用性等不足, 新罗马标准 (Rome IV) 在总结过去 10 年的研究成果的基础上于 2016 年发布。依据罗马 IV 标准,

作者简介: 付锦锦 (1996.02-), 女, 硕士, 主要从事儿童消化系统疾病研究, E-mail: 957882935@qq.com。

通信作者: 王君 (1970.08-), 女, 博士, 副教授, 主要从事儿童消化系统疾病研究, E-mail: junw20042003@qq.com。

该病属于 FAP-NOS, 相当于罗马 III 诊断中的 FAP 和功能性腹痛综合征 (FAPs)。罗马标准委员会认为, 区分不同类型的功能性腹痛疾病 (FAPDs)、规范使用 FAP 这一诊断对临床及实验研究均很重要, 因此将其独立于 IBS、FD 或 AM 等其他腹痛相关的功能性胃肠病^[2]。FAP 诊断标准: 诊断前至少 2 个月症状符合以下条件, 且每个月至少发生 4 次腹痛——(1) 发作性或持续性腹痛, 不完全与生理事件相关 (如进食、月经期); (2) 不符合 IBS、FD 或 AM 诊断标准; (3) 经过适当评估, 腹痛不能用其他疾病来解释^[3]。将 FAP 阳性化诊断, 有利于医师与患者建立融洽的医患关系, 且这次更新删除了“不能用炎症、解剖、代谢或肿瘤性疾病解释患儿症状”, 取而代之的是“经过适当医学评估, 这些症状不能归因于其他疾病”^[4], 提示若患儿未出现剧烈呕吐、呕血、慢性严重腹泻、局限性疼痛、不明原因的发烧、体质量减轻等危险警示信号, 除外一些合理的、常规的和非侵入性的检查, 如血细胞计数、尿液分析、大便隐血试验、生化、腹部超声波、肝功能测试、血清淀粉酶和脂肪酶等, 允许临床医师选择性进行或不进行其他辅助检查, 增加了诊断的可行性, 节省了医疗资源。

2 流行病学

FAP 在儿童中较常见, 并在全球范围内广泛流行。一项基于 Apley、罗马 II、罗马 III 诊断标准的研究, 共纳入 14 407 例患儿, 结果显示 FAP 和 FAPs 全球患病率为 4.4%^[5]。依据罗马 III 标准, 哥伦比亚^[6]和斯里兰卡^[7]儿童 FAP-NOS 患病率分别为 2.7% 和 9.7%。依据罗马 IV 标准, 美国社区进行的一项研究显示, 儿童 FAP-NOS 患病率为 3.1%^[8-9]。国内对 FAP 的流行病学研究较少, 付四毛等^[10]2011 年对广东中山市儿童功能性胃肠疾病的一项流行病学调查显示, 4~10 岁儿童 FAP 患病率为 2.38%, 仅次于功能性便秘。

3 病理生理机制

2016 年新版的罗马 IV 标准将 FAP 定义为脑肠互动紊乱。脑-肠轴是指胃肠道和大脑之间的双向信息交换, 儿童 FAP 的病理生理机制包含了多因素 (如胃肠运动失常、内脏高敏感性、自主神经系统失调、肠道菌群改变、精神心理因素等), 是基于导致脑肠轴改变的心理社会因素和肠道生理学之间复杂的相互作用^[10-11]。

胃肠运动功能失常是儿童 FAP 主要发病机制之一。有研究显示, 采用无创超声检查方法, FAP-NOS 患儿与健康对照组比较, 有较弱的胃窦收缩力和较慢的液体排空速度^[12]。提示胃肠运动失常在儿童 FAP 病理生理学中的可能作用。

内脏高敏感性表现为肠道对压力、温度等刺激感受性增强, 在儿童 FAP 的发病中发挥了重要作用^[13]。有研究表明, 与健康对照组比较, FAP 患儿对球囊膨胀的胃直肠疼痛感觉阈值降低^[14]。导致内脏高敏感性的诱因较多, 如心理压力、肠道感染、肠道菌群变化、食物及基因突变等因素均可能诱发^[15]。通过减轻诱因, 降低内脏敏感性也被认为是益生菌等疗法治疗成功的潜在机制^[16]。

自主神经系统被认为是大脑和肠道之间的主要通信器。自主神经系统的改变可能同时影响大脑和肠道。既往对患有 FAP 的青少年的研究^[17]显示, 健康状态下, 在两个连续网球游戏阶段, FAP 患儿副交感神经激活有所增加, 而健康儿童则保持稳定。另一项针对 FAP 患儿的研究^[18]显示, 青春期前的女孩迷走神经活动与心理压力呈负相关。然而, 目前的科学证据是矛盾的, 并未表明自主神经异常和 FAP 的确切关系。

肠道菌群改变是 FAP 发病的潜在病因之一^[19], 临床对肠道菌群在儿童 FAP 中的作用研究是近年来的热点, 但其作用机制尚未明确, 临床证据有限^[20]。可能机制为异常的微生物群激活肠黏膜固有免疫反应, 增加肠上皮通透性和导致肠神经系统失调^[20]。此外, 肠道菌群可能影响脑功能、胃肠动力及内脏敏感性等其他病理生理因素, 很大程度上参与疾病发生、发展^[21]。

精神心理因素诱因包括早期虐待、父母离异、与同伴相处不佳、学习成绩不合格等, 可能都会导致儿童 FAP。一项纳入 479 例 FAP 患儿的研究发现, 患儿焦虑风险为 51%, 显著高于健康对照组^[22], 表明 FAP 和焦虑密切相关。有研究^[23]表明, 腹痛患儿在受到压力或其他强烈精神刺激后可能存在自主神经功能失调和超敏。

4 治疗

目前儿童 FAP 的治疗手段包括药物治疗和非药物治疗两大类。

4.1 药物治疗

大多数药物治疗的目的是尽量减少疼痛或改变可能的病理生理机制。但这类研究数量较少, 样本量较小, 且方法学质量也较差, 因此没有明确证据表明支持常规使用哪一种药物。常用药物包括促动力药、抗痉挛药、抗组胺药、抗抑郁药等。

胃促动力药可增强胃蠕动和肠运转, 改善腹痛, 但相关研究较少。一项研究^[24]报道了与安慰剂组比较, 多潘立酮组在第 8 周和第 6 个月对 FAP/FAP-NOS 患儿病情改善情况、疼痛程度缓解和胃运动方面改善更显著。

薄荷油因其薄荷脑成分阻断钙通道而具有抗痉挛作用。一项纳入 120 例 FAP 儿童的随机对照试验显示, 薄荷油组在减轻疼痛方面优于对照组 (芽孢杆菌+低聚果糖) 和安慰剂组^[25]。盐酸美贝维林, 一种可作用于平滑肌的抗痉挛药, 在一项纳入 115 例 FAP 患儿的试验中, 与安慰剂比较有效率更高, 但需大样本进一步证实^[26]。

抗组胺药物因具有抗血清素作用或钙通道阻断作用^[27-29], 对 FAP 有治疗作用。一项纳入 29 例 FAP 患儿的随机对照试验^[30]显示, 赛庚啶在短期内对腹痛强度和频率具有显著改善作用, 但存在样本量小、不具有代表性等方法学上的不足。国外还有一项纳入 55 例 FAP 患儿的研究^[31]显示, 与安慰剂比较, 赛庚啶缓解腹痛的疗效更优。

一些抗抑郁药, 如三环类抗抑郁药 (TCA) 和选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRI), 因其潜在影响脑肠轴通过外周或中枢镇痛特性和抗胆碱能作用部分增加疼痛阈值^[32-34]等机制用于治疗儿童 FAP。有研究评估了阿米替

林对 90 例 FAP(罗马 II 标准)儿童的疗效和安全性,阿米替林组和安慰剂组对焦虑的总体反应比较差异无统计学意义($P>0.05$)^[35]。

4.2 非药物治疗

非药物干预,如饮食改变、益生菌治疗对 FAP 的疗效也没有得出确切结论。此外,一些心理干预措施,包括催眠疗法、认知行为疗法等,尽管其在降低疼痛强度和缩短持续时间方面有一定前景,但证据质量不高,随访时间短,且大多数心理干预措施还处于基础研究阶段。

一些可发酵的短链碳水化合物,如果糖和山梨醇,在体内难以吸收,并可能通过增加小肠水量和结肠气体的产生而引起胃肠道症状^[36-37]。因此,近临床致力于研究 FAP 患儿饮食中可发酵的低寡糖、双糖、单糖和多元醇(FODMAP)^[38-39]。一项纳入 20 例地中海地区 FAP 患儿的研究表明,实施低 FODMAP 饮食 2 周后,患儿腹痛日常发作次数和疼痛程度下降^[38],但该方法长期性和有效性有待进一步研究。

益生菌被定义为活的微生物,适量给予可对宿主健康有益^[40]。2018 年一项纳入 IBS 和 FAP 患儿的系统综述表明,罗伊乳杆菌仅在 IBS 儿童治疗中有益,FAP 组患儿与对照组比较差异无统计学意义^[41]。2020 年一项纳入 9 项随机对照试验的 Meta 分析显示,罗伊乳杆菌与安慰剂对照组比较,可减轻 FAP 患儿腹痛强度,且降低腹痛发作频率^[42],但鼠李糖杆菌和安慰剂组比较差异无统计学意义,有待多样本大型研究进一步证实。

近年来,有关心理干预治疗儿童 FAP,研究较多的包括催眠疗法、意念引导和认知行为疗法等。潜在的作用机制包括减少生理和心理压力、增加肠蠕动和改善内脏高敏感^[43]。一项纳入 3 项随机对照试验的系统综述表明,催眠疗法治疗儿童 FAP 的疗效优于常规药物治疗^[44]。有研究表明,<3 个月随访后,CBT 治疗较对照组成功,而在中期(3~12 个月)和长期(212 个月)随访中,这种效应的证据消失了,CBT 疗法治疗的证据是低质量的^[45]。经皮电神经场刺激(PENFS)调节中枢对通路,从而达到内脏的超敏反应是一种管理 FAP-NOS 的新方法,有研究评估了 115 例诊断为 AP-FGID 的青少年外耳使用 PENFS 对腹痛评分变化的影响,结果显示,与假手术对照组比较,3 周后对疼痛的改善明显,且在 2 个月后的随访中持续^[46]。

5 小结

FAP 是一种常见的儿童功能性胃肠病,病理生理机制尚未完全明确,相应的科学治疗体系也尚未建立。在以临床证据为基础的时代,常用的药理学药物在缓解 FAP 患儿的症状方面未发挥主要作用;饮食治疗,如低 FODMAP 饮食,虽被认为是一种健康习惯,但其在儿童 FAPDs 的治疗中也未发挥主要作用;此外,调节肠道菌群也是近年来研究的热点,且这方面的早期研究已取得了一定成果,益生菌在治疗 FAP 中的作用还有待进一步探索;非药理干预,如催眠疗法和认知行为疗法在缓解 FAPDs 儿童疼痛方面显示出短期和长期疗效。综上所述,FAP 发病机制尚未统一,新的疗法也有待进一步大规模、多样本、高质量的

随机对照试验证实,以得出科学结果,指导临床诊疗,提高患儿和家长的生生活质量。

参考文献:

- [1] RAJINDRAJITH S, ZEEVENHOOVEN J, DEVANARAYANA N M, et al. Functional abdominal pain disorders in children [J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2018, 12(4): 369-390.
- [2] KORTERINK J, DEVANARAYANA N M, RAJINDRAJITH S, et al. Childhood functional abdominal pain: mechanisms and management [J]. Nature reviews, gastroenterology & hepatology, 2015, 12(3): 159-171.
- [3] 江米足. 儿童功能性胃肠病的诊断与治疗进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(7): 486-490.
- [4] ROUSTER A S, KARPINSKI A C, SILVER D, et al. Functional gastrointestinal disorders dominate pediatric gastroenterology outpatient practice [J]. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 2016, 62(6): 847-851.
- [5] 耿岚岚, 刘明南, 龙高, 等. 儿童功能性胃肠病罗马 IV 标准 [J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(1): 4-14.
- [6] JUDITH J K, DIEDEREN K, BENNINGA M A, et al. Epidemiology of pediatric functional abdominal pain disorders: a Meta-analysis [J]. PLoS One, 2015, 10(5): e0126982.
- [7] MIGUEL S, DIANA X, JOHN M, et al. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in colombian school children [J]. Journal of pediatrics, 2014, 164(3): 542-545.
- [8] DEVANARAYANA N M, METTANANDA S, LIYANARACHCHI C, et al. Abdominal pain--predominant functional gastrointestinal diseases in children and adolescents: prevalence, symptomatology, and association with emotional stress [J]. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 2011, 53(6): 659-665.
- [9] ROBIN S G, KELLER C, ZWIENER R, et al. Prevalence of pediatric functional gastrointestinal disorders utilizing the Rome IV criteria [J]. Journal of pediatrics, 2018, 195. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.12.012.
- [10] 付四毛, 龙晓玲, 熊勇, 等. 儿童少年功能性胃肠病患病现状调查 [J]. 广东医学, 2011, 32(24): 3255-3257.
- [11] GAMAN A, KUO B. Neuromodulatory processes of the brain-gut axis [J]. Neuromodulation, 2008, 11(4): 249-259.
- [12] OSWIECIMSKA J, SZYMLAK A, ROCZNIK W, et al. New insights into the pathogenesis and treatment of irritable bowel syndrome [J]. Advances in medical sciences, 2017, 62(1): 17-30.
- [13] DEVANARAYANA N M, RAJINDRAJITH S, RATHNAMALALA N, et al. Delayed gastric emptying rates and impaired antral motility in children fulfilling Rome III criteria for functional abdominal pain [J]. Neurogastroenterol Mot, 2012, 24(5): 420-425.
- [14] 邵琿, 王进海, 张杰, 等. 肠道菌群失调对内脏敏感性的影响及其机制 [J]. 西安交通大学学报(医学版), 2015, 36(6): 758-764.
- [15] FAURE C, WIECKOWSKA A. Somatic referral of visceral sensations and rectal sensory threshold for pain in children with functional gastrointestinal disorders [J]. Journal of pediatrics, 2007, 150(1): 66-71.
- [16] 肖萌, 李中跃. 儿童肠易激综合征研究进展 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2019, 34(19): 1512-1515.
- [17] WEGH C A M, BENNINGA M A, TABBERS M M. Effectiveness

- of probiotics in children with functional abdominal pain disorders and functional constipation: a systematic review [J]. *Journal of clinical gastroenterology*, 2018, 52: S10-S26. doi: 10.1097/MCG.0000000000001054.
- [18] GULEWITSCH M D, JUSYTE A, MAZURAK N, et al. Preliminary evidence for increased parasympathetic activity during social inclusion and exclusion in adolescents with functional abdominal pain [J]. *Journal of psychosomatic research*, 2017, 98(5): 106-112.
- [19] AVELAR R D, POPOV J, RATCLIFFE E M, et al. Functional constipation and the gut microbiome in children: preclinical and clinical evidence [J]. *Frontiers in pediatrics*, 2021, 8: 595531. doi: 10.3389/fped.2020.595531.
- [20] JADREŠIN O, HOJSAK I, MIŠAK Z, et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in the treatment of functional abdominal pain in children: RCT study [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2017, 64(6): 925-929.
- [21] SIMRÉN M, BARBARA G, FLINT H J, et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report [J]. *Gut*, 2013, 62(1): 159-176.
- [22] SUNDIN J, OHMAN L, SIMREN M. Understanding the gut microbiota in inflammatory and functional gastrointestinal diseases [J]. *Psychosomatic medicine*, 2017, 79(8): 857-867.
- [23] SHELBY G D, SHIRKEY K C, SHERMAN A L, et al. Functional abdominal pain in childhood and long-term vulnerability to anxiety disorders [J]. *Pediatrics*, 2013, 132(3): 475-482.
- [24] GULEWITSCH M D, MÜLLER J, ENCK P, et al. Frequent abdominal pain in childhood and youth: a systematic review of psychophysiological characteristics [J]. *Gastroenterology research and practice*, 2014, 2014: 524383. doi: 10.1155/2014/524383.
- [25] KARUNANAYAKE A, DEVANARAYANA N M, DE S A, et al. Randomized controlled clinical trial on value of domperidone in functional abdominal pain in children [J]. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 2018, 66(5): 725-731.
- [26] ASGARSHIRAZI M, SHARIAT M, DALILI H. Comparison of the effects of pH-dependent peppermint oil and synbiotic lactol (*Bacillus coagulans* + fructooligosaccharides) on childhood functional abdominal pain: a randomized placebo-controlled study [J]. *Iranian red crescent medical journal*, 2015, 17(4): e23844.
- [27] POURMOGHADDAS Z, SANEIAN H, ROOHAFZA H, et al. Mebeverine for pediatric functional abdominal pain: a randomized, placebo-controlled trial [J]. *Biomed Res Int*, 2014; 191026. doi: 10.1155/2014/191026.
- [28] MYLECHARANE E J. 5-HT₂ receptor antagonists and migraine therapy [J]. *J Neurol*, 1991, 238(Suppl 1): S45-S52.
- [29] PEROUTKA S J, BANGHART S B, ALLEN G S. Calcium channel antagonism by pizotifen [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1985, 48(4): 381-383.
- [30] SAXENA P R. 5-HT in migraine--an introduction [J]. *J Neurol*, 1991, 238(Suppl 1): S36-S37.
- [31] MADANI S, CORTES O, THOMAS R. Cyproheptadine use in children with functional gastrointestinal disorders [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2016, 62(3): 409-413.
- [32] SADEGHIAN M, FARAHMAND F, FALLAHI G H, et al. Cyproheptadine for the treatment of functional abdominal pain in childhood: a double-blinded randomized placebo-controlled trial [J]. *Minerva Pediatr*, 2008, 60(6): 1367-1374.
- [33] RAJAGOPALAN M, KURIAN G, JOHN J. Symptom relief with amitriptyline in the irritable bowel syndrome [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 1998, 13(7): 738-741.
- [34] CHAO G Q, ZHANG S. A Meta-analysis of the therapeutic effects of amitriptyline for treating irritable bowel syndrome [J]. *Intern Med*, 2013, 52(4): 419-424.
- [35] SAPS M, YOUSSEF N, MIRANDA A, et al. Multicenter, randomized, placebo-controlled trial of amitriptyline in children with functional gastrointestinal disorders [J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(4): 1261-1269.
- [36] SHEPHERD S J, LOMER M C, GIBSON P R. Short-chain carbohydrates and functional gastrointestinal disorders [J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(5): 707-717.
- [37] STAUDACHER H M, WHELAN K. The low FODMAP diet: recent advances in understanding its mechanisms and efficacy in IBS [J]. *Gut*, 2017, 66(8): 1517-1527.
- [38] RAO S S, YU S, FEDEWA A. Systematic review: dietary fibre and FODMAP-restricted diet in the management of constipation and irritable bowel syndrome [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015, 41(12): 1256-1270.
- [39] BARANGUÁN C M L, ROS A I, GARCÍA R R, et al. Implementation of a low FODMAP diet for functional abdominal pain [J]. *An Pediatr (Barc)*, 2019, 90(3): 180-186.
- [40] PÄRTTY A, RAUTAVA S, KALLIOMÄKI M. Probiotics on pediatric functional gastrointestinal disorders [J]. *Nutrients*, 2018, 10(12): 1836.
- [41] WEN Y, LI J, TANG X. The effect of probiotics used as a single therapy on functional constipation: study protocol for a systematic review and Meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(17): e19824.
- [42] TRIVIĆ I, NISÉTEO T, JADREŠIN O, et al. Use of probiotics in the treatment of functional abdominal pain in children--systematic review and Meta-analysis [J]. *Eur J Pediatr*, 2021, 180(2): 339-351.
- [43] GÜVEN B, GÜLERMAN F, AKYÜZ E, et al. Emotional dysregulation in adolescents with functional gastrointestinal disorders [J]. *Arab J Gastroenterol*, 2020, 21(1): 24-27.
- [44] RUTTEN J M, REITSMA J B, Vliegier A M, et al. Gut-directed hypnotherapy for functional abdominal pain or irritable bowel syndrome in children: a systematic review [J]. *Arch Dis Child*, 2013, 98(4): 252-257.
- [45] ABBOTT R A, MARTIN A E, NEWLOVE-DELGADO T V, et al. Psychosocial interventions for recurrent abdominal pain in childhood [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 1(1): CD010971.
- [46] KOVACIC K, HAINSWORTH K, SOOD M, et al. Neurostimulation for abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in adolescents: a randomised, double-blind, sham-controlled trial [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2017, 2(10): 727-737.

(编辑:邓境)

(收稿日期:2020-12-16 修回日期:2021-03-19)